

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 J 1-00

A 61 K 31-58

⑩ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

DT 23 36 433 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 23 36 433

⑫

Aktenzeichen:

P 23 36 433.2

⑬

Anmeldetag:

13. 7. 73

⑭

Offenlegungstag:

3. 4. 75

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑥

Bezeichnung:

1.3-oxygenierte 8 $\alpha$ -Östratriene

○

Zusatz in:

P 24 26 779.6

⑦

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑧

Erfinder:

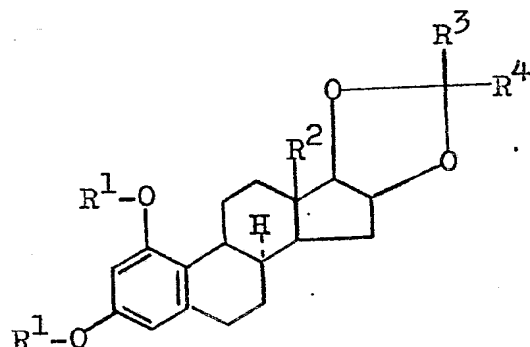
Prezewowsky, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Hofmeister, Helmut, Dr.;  
Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Neumann, Friedmund, Dr.;  
Nishino, Yukishige, Dr., 1000 Berlin

DT 23 36 433 A1

1.3-oxygenierte 8 $\alpha$ -Östratriene

2336433

Die Erfindung betrifft 16,17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratriene der allgemeinen Formel I



(I),

worin die Alkylendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und

R<sup>1</sup> Wasserstoff, einen Acyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder sauerstoffhaltigen gesättigten heterocyclischen Rest und

R<sup>2</sup> eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen Niedrigalkyl-, einen Aryl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeuten.

Als Acylreste kommen solche von physiologisch verträglichen Säuren in Frage. Bevorzugte Säuren sind organische Carbonsäuren mit

509814/1086

2336433

- 2 -

2

11. JULI 1973

1 - 15 Kohlenstoffatomen, die der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können auch gesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Säuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure, Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Trimethylelessigsäure, Diäthylelessigsäure, tert.-Butylelessigsäure, Cyclopentylelessigsäure, Cyclohexylelessigsäure, Cyclohexancarbonsäure, Phenylelessigsäure, Phenoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Aminoessigsäure, Diäthylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpholinoessigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoesäure, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Furan-2-carbonsäure.

Als Alkylreste  $R^1$  kommen vorzugsweise Niedrigalkylreste in Betracht, die bis zu 5 Kohlenstoffatome enthalten und in üblicher

509814/1086

2336433

- 8 -

3

11. JULI 1973

Weise substituiert oder verzweigt sein können. Als Beispiele für die Substituenten seien Halogenatome oder Niederalkoxygruppen genannt. Besonders bevorzugt sind die Methyl- oder Äthylgruppe.

Als Cycloalkylgruppen kommen beispielsweise solche mit 3 - 8 Kohlenstoffatomen in Betracht, von denen die Cyclopentylgruppe bevorzugt ist.

Als gesättigte sauerstoffhaltige heterocyclische Reste kommen solche in Frage, die sich von Heterocyclen mit mindestens einem Sauerstoffatom im Ring ableiten und die im sauerstoffatomhaltigen Ring perhydriert sind. Genannt seien der Tetrahydrofuryl- und der Tetrahydropyranylrest, von denen der Tetrahydropyranylrest bevorzugt ist.

Als Substituenten  $R^2$ ,  $R^3$  oder  $R^4$  kommen Niedrigalkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, von denen beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylgruppe genannt seien. Bevorzugte Reste sind die Methyl- oder Äthylgruppe.

Als Aralkylgruppen kommen vorzugsweise solche mit 7 - 10 Kohlen-

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

4

- K -

11. JULI 1973

stoffatomen in Frage, von denen beispielsweise der Phenylbutyl-, Phenyläthyl- und der Benzylrest genannt seien, bevorzugt ist der Benzylrest.

Mögliche Substituenten am Phenylrest stellen Halogenatome und Niedrigalkylreste sowie Hydroxy-, Alkoxy-, Nitro- und Amino- gruppen dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine günstige dissoziierte pharmakologische Wirksamkeit auf. Auf Grund der stark vaginotropen und schwach uterotropen Wirkung sind sie unter anderem zur Behandlung von Frauen mit Östrogenmangelerscheinungen geeignet, wobei die zentral gesteuerte Wirkung auf den Uterus vermieden werden soll, wie zum Beispiel in der Postmenopause oder nach Ovariectomie.

Die Erfindung betrifft demnach auch Arzneimittel, die 8 $\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit den in der galeni-

509814/1086

2336433

5

- 5 -

11. JULI 1973

schen Pharmazie gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien in die gewünschte Applikationsform, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen usw., überführt. Die Wirkstoffkonzentration in den so formulierten Arzneimitteln ist abhängig von der Applikationsform. So enthält eine Tablette vorzugsweise 0,01 bis 10 mg; Lösungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,1 bis 20 mg/ml Lösung.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann sich mit der Form der Verabfolgung und der jeweiligen ausgewählten Verbindung ändern. Darüber hinaus kann sie sich nach dem jeweiligen Behandelten ändern. Im allgemeinen wird die Behandlung mit kleinen Dosen eingeleitet, die wesentlich geringer sind als die maximale Dosis der Verbindung. Danach wird die Dosierung langsam gesteigert, bis die nach den Umständen optimale Wirkung erreicht wird. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration verabfolgt, die wirksame Ergebnisse bewirken kann, ohne irgendwelche nachteilige oder schädliche Nebenwirkungen zu verursachen, so werden sie vorzugsweise in einer Dosishöhe verabfolgt, die im Bereich von ungefähr 0,02 mg bis ungefähr 20 mg liegt, obgleich, wie oben ausgeführt, Abände-

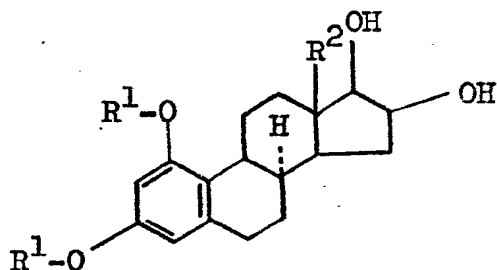
509814/1086

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheid  
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanne  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Kassenkonto: AG-Gesellschaft 283 u. AG-Kassen 5 HRB 71

Telex: 181 777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75

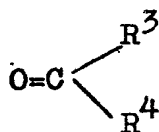
rungen vorgenommen werden können und es wünschenswert sein kann, eine Dosishöhe von mehr als 20 mg zu verwenden. Jedoch wird eine Dosishöhe im Bereich von ungefähr 0,03 mg bis ungefähr 5 mg vorzugsweise verwendet.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von 16,17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratrienen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratrien der allgemeinen Formel II



(II),

worin die Hydroxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einer Carbonylverbindung der Formel III



(III),

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- 7 -

11. JULI 1973

worin  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer starken Säure kondensiert und gegebenenfalls anschließend freie Hydroxygruppen veräthert oder verestert.

Bei der Kondensation des 16 $\alpha$ ,17-Diols mit der verfahrensgemäß anzuwendenden Carbonylverbindung dient diese im allgemeinen sowohl als Kondensationsmittel als auch als Lösungsmittel, was jedoch nicht ausschließen soll, daß man die Reaktion auch in Gegenwart eines zusätzlichen inerten Lösungs-, Verdünnungsmittels beziehungsweise Lösungsvermittlers, wie zum Beispiel Dioxan, Tetrahydrofuran, Glyme oder Diglyme durchführen kann. Als verfahrensgemäß anwendbare Carbonylverbindungen kommen insbesondere in Frage: Formaldehyd, Acetaldehyd, Aceton, Methyläthylketon, Methylbutylketon, Äthylbutylketon, Acetophenon, Benzophenon, Methylbenzylketon, Benzaldehyd, p-Fluoracetophenon, p-Chloracetophenon, p-Hydroxyacetophenon und ähnliche. Als Katalysator für die gewünschte Kondensation dienen starke Säuren, insbesondere Lewissäuren. Beispielsweise genannt seien konzentrierte Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Perchlorsäure, Bortrifluoridätherat und ähnliche. Im allgemeinen reichen bereits wenige Tropfen dieser katalytisch wirkenden

509814/1086



2336433

- 8 -

8

11. JULI 1973

Säuren aus, um die Umsetzung in gewünschter Weise durchführen zu können. Die Kondensation selbst läuft dann im allgemeinen unter sehr milden Reaktionsbedingungen ab. In der Regel sind Raumtemperatur oder eine leicht erhöhte Reaktionstemperatur und eine Reaktionszeit von etwa 1 - 8 Stunden ausreichend.

Die gegebenenfalls anschließende Veresterung oder Verätherung werden ebenfalls nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. Die Acylierung der 1- und 3-Hydroxygruppen erfolgt vorzugsweise mit Pyridin/Säureanhydrid bei Raumtemperatur. Man kann jedoch auch auf das Steroid Säureanhydride in Gegenwart starker Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, oder in Gegenwart von Pyridin in der Wärme einwirken lassen. Zur Verätherung dienen alkylierende Verbindungen, wie vorzugsweise Diazomethan, Dialkylsulfate, Cycloalkylhalogenide und Dihydropyran.

Die verfahrensgemäß als Ausgangsverbindungen eingesetzten 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratriene können nach Verfahren, wie sie am Beispiel des 1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien (A) beziehungsweise des 1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien (B) gezeigt werden, dargestellt werden. In 1- und 3-Stel-

509814/1086

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelsteneheid  
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannes  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 5 HRB 71

Telex: 181777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

9

- 6 -

11. JULI 1973

lung einen anderen R<sup>1</sup>-Substituenten tragende Verbindungen können nach analogen, dem Fachmann geläufigen Methoden erhalten werden.

A: 1.3.16B.17B-Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

Zu einer Suspension von 17 g Mg-Spänen in 15 ml abs. THF gibt man eine Spur Jod und 2 ml Äthylbromid und leitet nach Erwärmen auf 50°C langsam bis zum Temperaturabfall auf Raumtemperatur Vinylchlorid ein. Während des Einleitens tropft man 250 ml abs. THF zu. In diese Vinylgrignardlösung tropft man bei 20°C die Lösung von 52,4 g 6.8-Dimethoxy-tetralon in 84 ml abs. THF und 82 ml abs. Benzol langsam ein und läßt über Nacht im Kühlraum unter N<sub>2</sub> stehen. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur gibt man den Ansatz in die Mischung von 84 ml Eisessig und 350 ml Eiswasser, rührt 30 Minuten nach, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert mit Benzol nach. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser neutral gewaschen und getrocknet. In diese Lösung der Vinolverbindung gibt man 38 g 2-Methyl-cyclopentan-dion (1.3) und 160 mg Kaliumhydroxid (pulv.) zu, engt auf die Hälfte ein, tropft vorsichtig 170 ml Methanol zu und erwärmt 3 Stunden unter N<sub>2</sub> zum Sieden. Man läßt auf Raumtempe-

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

10

- 10 -

11. JULI 1973

ratur abkühlen, verdünnt mit Äther und entfernt das überschüssige 2-Methylcyclopentandion-(1.3) durch Extraktion mit 10%-iger Natronlauge. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 66 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion; Schmelzpunkt 87/88-89°C.

Eine Lösung von 69 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion in 940 ml dest. Benzol wird mit 3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit kalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan über Kohle erhält man 60 g rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on; Schmelzpunkt 120-121°C.

0,12 g rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on in 40 ml THF werden in Gegenwart von 60 mg Palladium/ $\text{CaCO}_3$  (5%-ig) innerhalb von 17 Stunden bei Raumtemperatur unter 50 atü  $\text{H}_2$ -Druck hydriert. Danach wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 20 mg rac.-1.3-Dimethoxy-8 $\alpha$ -

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- ~~11~~ -

11

11. JULI 1973

östra-1.3.5(10)-trien-17-on. Schmelzpunkt 158-160°C.

Eine Mischung von 25 g Pyridin-Hydrochlorid und 2,5 g 1.3-Dimethoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on wird unter N<sub>2</sub> und Rühren 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen, Zugabe von 120 ml Pyridin und 12 ml Essigsäureanhydrid und 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung in Eiswasser/NaCl gegeben, 1/2 Stunde gerührt, abfiltriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,5 g) wird durch Gradientenchromatographie (60 g SiO<sub>2</sub>; Methylenchlorid/ 10 % Aceton) gereinigt. Man erhält nach Umkristallisation aus Methanol 710 mg rac.-1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on. Schmelzpunkt 179-180,5°C.

Eine Mischung aus 5 g rac.-1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on, 100 ml Isopropenylacetat und 14,4 g p-Toluolsulfonsäure wird 21 Stunden unter leichtem N<sub>2</sub>-Strom auf 105°C erwärmt. Nach Erhitzen auf 125°C werden langsam 50 ml Isopropenylacetat abdestilliert. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Pyridin zugesetzt, es wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

509814/1086

2336433

- 12 -

12

11. JULI 1973

wird unter Vakuum abgedampft. Nach Chromatographie an 260 g  $\text{SiO}_2$  erhält man 3 g öliges rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

2 g rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 40 ml Eisessig mit 2,15 g Bleitetraacetat 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am Reaktionsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie werden geringe Mengen Ausgangssubstanz abgetrennt. Nach Elution mit Aceton wird mit Acetanhydrid und Pyridin nachacetyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Iso-propyläther erhält man 700 mg rac.-1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

500 mg 1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vor-

509814/1086

2336433

- 15 -

13

11. JULI 1973

sichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Aufarbeitung erhält man 250 mg rac.-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol.

Analog wird erhalten:

rac.-18-Methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol.

B: 1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

- a) 2 g rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 70 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 3 g Natriumsulfat sicc., 0,36 g Natriumacetat und 2,2 ml stabilisierter Peressigsäure in 2 Stunden bei Raumtemperatur epoxydiert. Die Reaktionsmischung wird bei Eistemperatur mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgedampft. Der verbleibende Rückstand von 1,5 g rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien wird ohne weitere Reinigung weiter

509814/1086

2336433

- 14 -

14

11. JULI 1973

umgesetzt.

500 mg rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumtetrahydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Man erhält 350 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an SiO<sub>2</sub> in 280 mg rac.-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -tetrol und 70 mg rac.-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -tetrol getrennt wird.

- b) 500 mg rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien wurden in 50 ml Methanol suspendiert und mit 10 ml 5n-Schwefelsäure gemischt. Nach 15-stündigem Rühren ist die Substanz in Lösung gegangen. Die Lösung wird am Reaktionsverdampfer eingeeengt, das Konzentrat in eiskalte gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, der

003914/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- 15 -

15

11. JULI 1973

Niederschlag abfiltriert, in Essigester aufgenommen und mit Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 175 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

150 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 20 ml Pyridin aufgenommen und mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird in Eiswasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Methanol ergibt 100 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

500 mg 1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithium-tetrahydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit ver-

509814/1086



dünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen. Man erhält 300 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  in 8 $\alpha$ -Östra-1,3,5(10)-trien-1,3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -tetrol und 8 $\alpha$ -Östra-1,3,5(10)-trien-1,3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -tetrol getrennt wird.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können sowohl als Racemate als auch als Enantiomere erhalten werden. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die Racemate durch Trennverfahren, wie sie allgemein für die Trennung optischer Antipoden bekannt sind, in die Enantiomeren aufgetrennt werden können. Die Erfindung schließt also Racemate und Enantiomere ein.

#### Beispiel 1:

1,2 g 8 $\alpha$ -Östra-1,3,5(10)-trien-1,3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -tetrol werden in 50 ml Aceton gelöst, die Lösung wird mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 2 ml Pyridin versetzt, mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 1,1 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- 17 -

17

11. JULI 1973

8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.

Beispiel 2:

300 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es wird in Eiswasser gegeben, ausgeäthert, die Ätherphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Reinigung durch Schichtchromatographie an Kieselgel erhält man 200 mg 1.3-Diacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 3:

Eine Lösung von 0,9 g 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol und 0,83 ml Dimethylsulfat in 5 ml Aceton p. a. wird langsam zu einer siedenden Suspension von 2,9 g Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton zugetropft. Nach 4 Stunden Erhitzen am Rückfluß wird in Eiswasser gegeben und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach chromatographischer Reinigung über Silicagel 1.3-Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

509814/1086

11. JULI 1973

Beispiel 4:

0,6 g 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -tetrol werden in 10 ml Acetophenon p.a. gelöst, mit 0,1 ml 70 %-iger Perchlorsäure versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,5 ml Pyridin wird mit Äther verdünnt und neutral gewaschen. Nach Eindampfen wird das Acetophenon durch Wasserdampfdestillation beseitigt, der Rückstand wird erneut in Äther aufgenommen; die ätherische Lösung wird getrocknet und eingedampft. Nach Reinigung durch Schichtchromatographie an Kieselgel erhält man 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methylendioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.

Beispiel 5:

200 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methylendioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden in Pyridin mit Essigsäureanhydrid analog Beispiel 2 zu 120 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methylendioxy)-1.3-diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien umgesetzt.

Beispiel 6:

350 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methylendioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden mit Dimethylsulfat in Gegen-

599814/1086

2336433

- 15 -

19

11. JULI 1973

wart von Kaliumcarbonat analog Beispiel 3 zu 200 mg 1.3-Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-methyl-1'-phenyl-methyldioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien umgesetzt.

Beispiel 7:

0,8 g 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol werden in 40 ml Aceton gelöst und analog Beispiel 1 zum Acetonid umgesetzt. Man erhält nach chromatographischer Reinigung 0,6 g 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.

Beispiel 8:

0,5 g 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden mit Essigsäureanhydrid in Pyridin analog Beispiel 2 acetyliert. Man erhält 375 mg 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 9:

0,4 g 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden analog Beispiel 3 mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton umgesetzt. Man erhält 0,2 g 1.3-Dimethoxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

509814/1086

Beispiel 10:

Zu einer Lösung von 900 mg 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol in 45 ml abs. Benzol werden 1,35 ml dest. Dihydropyran und 10 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 850 mg 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(tetrahydropyranyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien erhalten.

Beispiel 11:

0,5 g 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden in 5 ml Pyridin gelöst und mit 5 ml Oenanthsäureanhydrid 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Danach werden unter Rühren und Kühlung 25 ml Wasser zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren wird in Äther aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(heptanoyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien als Öl.

509814/1086

2336433

SCHERING AG  
Patentabteilung

- 21 -

21

11. JULI 1973

Beispiel 12:

400 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden in 6 ml Pyridin gelöst, mit 4 ml Valeriansäureanhydrid versetzt und unter N<sub>2</sub> und Rühren 8 Stunden auf 160°C erhitzt. Es wird abgekühlt, unter Kühlung Wasser (25 ml) zuge tropft und 1 Stunde gerührt, um das Anhydrid zu zersetzen. Danach wird das ölige Produkt in Äther aufgenommen, die Lösung nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach Reinigung über Kieselgel 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(valeryloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien als Öl.

Beispiel 13:

240 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol werden in 10 ml Äthanol unter N<sub>2</sub> mit 1,0 ml Cyclopentylbromid und 1 g Kaliumcarbonat 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Fällen in Eiswasser wird in Äther aufgenommen, die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(cyclopentylloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

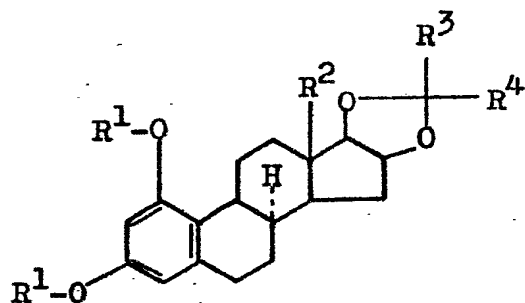
509814/1086

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelsteneid  
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 5 HRB 71

Telex: 181777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175

Patentansprüche

1. 16,17-Alkylidendioxy-8 $\alpha$ -östratriene der allgemeinen Formel I



(I),

worin die Alkylidendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und

R¹ Wasserstoff, einen Acyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder sauerstoffhaltigen gesättigten heterocyclischen Rest und

R² eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und

R³, R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen Niedrigalkyl-, einen Aralkyl- oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest

bedeuten.

509814/1086

2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- 25 -

23

11. JULI 1973

2. 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.
3. 1.3-Diacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
4. 1.3-Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
5. 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methyendioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.
6. 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-Methyl-1'-phenyl-methyendioxy)-1.3-diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
7. 1.3-Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -(1'-methyl-1'-phenylmethyendioxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
8. 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.
9. 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

509814/1086

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstencheid  
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzei  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanneke  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 5 HRB 91

Telex: 181777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1176



2336433

SCHERING AG

Patentabteilung

- 24 -

24

11. JULI 1973

10. 1.3-Dimethoxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
11. 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(tetrahydropyranyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
12. 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(heptanoyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
13. 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(valeryloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
14. 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-1.3-bis-(cyclopentyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
15. Arzneimittel auf der Basis einer Verbindung gemäß Anspruch 1 - 14.
16. Verfahren zur Herstellung von 16.17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratrienen der allgemeinen Formel I

509814/1086

Verstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelsteinscheid  
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 5 HRB 71

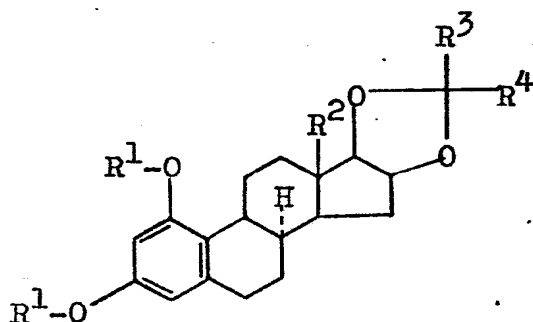
Telex: 181777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175

2336433

25

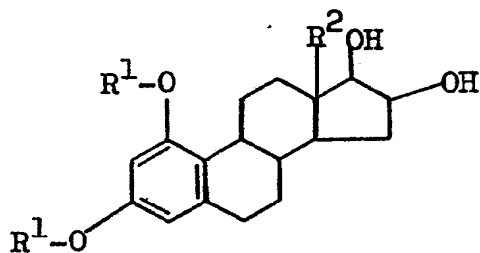
- 25 -

11. JULI 1973



(I),

worin die Alkylidendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratrien der allgemeinen Formel II



(II),

509814/1086

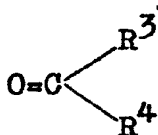
Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid  
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 5 HRB 71

Telex: 181 777a schb d · Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75

11. JULI 1973

worin die Hydroxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einer Carbonylverbindung der Formel III



(III),

worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer starken Säure kondensiert und gegebenenfalls anschließend freie Hydroxygruppen veräthert oder verestert.

509014/1086

Vorsitz: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mitteltenecheid  
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannes  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 208 u. AG Kamen 5 HRB 71

Telex: 181 777a schb d - Telegramme: Scheringchemie Berlin  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75